

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3830697 A1**

⑳ Aktenzeichen: P 38 30 697.2  
㉔ Anmeldetag: 9. 9. 88  
㉕ Offenlegungstag: 22. 3. 90

㉙ Int. Cl. 5:  
**A61K 31/275**  
// C07C 121/66

DE 3830697 A1

㉚ Anmelder:  
Knoll AG, 6700 Ludwigshafen, DE

㉛ Erfinder:  
König, Horst, Prof. Dr., 6700 Ludwigshafen, DE

PTO 2003-2857  
S.T.I.C. Translations Branch

㉞ Substituierte Phenylacetonitrile zur Verwendung als Resistenzbrecher

Es wird die Verwendung von substituierten Phenylacetonitrilen zur Brechung der Resistenz von Antibiotika beschrieben.

DE 3830697 A1

## Beschreibung

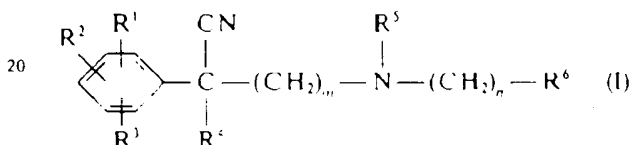
Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten Phenylacetonitrilen zur Brechung von Resistenzen gegen Antibiotika.

- 5 Resistenzbildung gegen Chemotherapie, vor allem auch Mehrfachresistenz, erweist sich immer wieder als ein großes medizinisches Problem. Bewährte Arzneimittel können dadurch völlig nutzlos werden, und oft steht keine befriedigende Alternative zur Verfügung. Die Wege der Resistenzbildung sind noch weitgehend ungeklärt.

Die Beobachtung, daß Verapamil Resistenz in Krebszellen (JP-US 83 624/1983) und Plasmodien (Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 83, 7310 (1987), Science, 235, 899 (1987)) zu brechen vermag, hat daher in der Onkologie rasch zu klinischen Anwendungen geführt. Hierbei erwies sich die bekannte cardiovaskuläre Wirksamkeit des Verapamils als ein die praktische Anwendbarkeit behindernder Nebeneffekt. Die erforderlichen hohen Dosen setzen die Anwendung unter besonderen klinischen Kautelen (Intensivstation) voraus bzw. verhindern sie überhaupt.

Es wurde nun gefunden, daß sich bestimmte substituierte Phenylacetonitrile gut zur Resistenzbrechung von Antibiotika verwenden lassen.

- 15 Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von racemischen und optisch aktiven substituierten Phenylacetonitrilen der Formel I



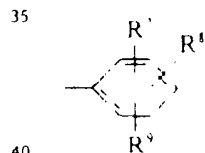
25 worin

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$  Wasserstoffatome, Halogenatome,  $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -Alkylgruppen,  $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -Alkoxygruppen, Trifluormethylgruppe oder zwei benachbarte Substituenten  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  oder  $\text{R}^3$  zusammen die Reste  $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$  oder  $-\text{CH} = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH} -$  bedeuten,

30  $\text{R}^4$  eine gesättigte oder ungesättigte Alkyl- oder Cycloalkylgruppe mit bis zu 15 C-Atomen oder eine Phenylgruppe darstellt,

$\text{R}^5$  ein Wasserstoff oder eine  $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -Alkylgruppe ist,  $m$  und  $n$  jeweils die Zahlen 2, 3 oder 4 bedeuten und

$\text{R}^6$  einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit bis zu 13 C-Atomen, einen Cyclohexylrest oder die Gruppe



bedeutet, worin  $\text{R}^7, \text{R}^8$  und  $\text{R}^9$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Halogenatome,  $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -Alkylgruppen,  $\text{C}_1 - \text{C}_4$ -Alkoxygruppen, Trifluormethylgruppen oder zwei benachbarte Substituenten  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  oder  $\text{R}^9$  zusammen die Reste  $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$  oder  $-\text{CH} = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH} -$  bedeuten sowie deren Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Brechung von Resistenzen gegen Antibiotika.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Brechung von Resistenzen von allen Arten von Antibiotika, wie  $\beta$ -Lactam-Antibiotika — z. B. Penicilline und Cephalosporine-, Tetracycline, Aminoglykoside, Chloramphenicol, Thiamphenicol, Lincomycine und Makrolid-Antibiotika, Polypeptid-Antibiotika, Chinolone, Nitroimidazole und Virustatika. Insbesondere sind Tetrazykline zu nennen wie Tetrazyklin, Chlortetrazyklin, Demeclozyklin, Doxyzyklin, Methazyklin, Minozyklin, Oxytetrazyklin und Rolitetrazyklin.

Der Ausdruck "Antibiotika" wie er hier verwendet wird, schließt Malariamittel nicht ein.

Unter den Verbindungen der Formel I sind zur Brechung von Resistenzen gegen Antibiotika folgende bevorzugt:

- 55 Noremopamil (= 2-Isopropyl-5-phenethylamino-2-phenylvaleronitril) (A), (+)-Devapamil (+)-5-(N-Methyl-N-3-methoxyphenylethyl)amino-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril) (B), Emopamil (= 2-Isopropyl-5-(methylphenethylamino-(2-phenyl-valeronitril) (C) und seine Antipoden((+): D, (—) E), (+)-Gallopamil (F) und 5-[N-Methyl-N-(2-cyclohexylethyl)]amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril (G) und sein (+)-Antipode.

Die oben genannten Substanzen können gewünschtenfalls in Form ihrer Salze mit physiologischen Säuren bzw. Basen vorliegen. Als physiologisch verträgliche Säuren kommen vorzugsweise in Betracht: Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Malonsäure, Salicylsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Äpfelsäure, Methansulfonsäure, Milchsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Amidosulfonsäure, Benzoesäure, Weinsäure.

Als physiologisch verträgliche Basen eignen sich insbesondere Ammoniak, Alkalimetallhydroxide — insbesondere des Natriums, Kaliums und Lithiums-, Erdalkalimetallhydroxide — besonders des Calciums und Magne-

stums-, sowie organische Basen wie niedere Alkylamine — z. B. Methylamin oder Ethylamin-, Cyclohexylamin, substituierte niedere Alkylamine — z. B. Diethanolamin, Triethanolamin, Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan-, Piperidin oder Morpholin.

Die Verbindungen der Formel I können zusammen mit oder getrennt von den Wirkstoffen verabfolgt werden. Bevorzugt ist jedoch die gleichzeitige Applikation. Die Produkte werden in der Regel oral oder parenteral (z. B. i. v., i. p.) gegeben.

Das Verhältnis von Verbindung I zu Wirkstoff hängt von der zu behandelnden Krankheit, dem Krankheitszustand des Patienten und dem verwendeten Wirkstoff ab. In der Regel beträgt das Verhältnis etwa 1 : 10 bis 10 : 1. Dabei werden die Verbindungen I in der Regel in einer Menge von 50 bis 1000 mg pro Patient und Tag bei oraler Gabe und 5 bis 100 mg bei intravenöser bzw. 10 bis 200 mg intraperitoneale Gabe pro Patient und Tag angewendet. Die Wirkstoffe werden in der Menge appliziert, die auch für die alleinige Gabe dieser Substanzen vorgesehen ist und die z. B. aus der "Rote Liste 1988" bzw. den darin erwähnten wissenschaftlichen Prospekten entnommen werden kann.

Die Substanzen können in Form von Tabletten, Kapseln und Dragees zur oralen Applikation oder als Injektionslösung zur parenteralen (i. v., i. p., i. m.) Applikation vorliegen. Lösungen können auch infundiert werden. Die Herstellung der Applikationsformen geschieht in bekannter Weise nach üblichen Methoden.

Die resistenzbrechenden Eigenschaften der beanspruchten Verbindungen gegenüber bakteriellen Erregern lassen sich wie folgt zeigen:

In einem standardisierten Nährmedium wird ein gegen Tetracyclin resistenter Stamm von E-Coli mit Tetracyclin und mit einer Kombination von Tetracyclin und Testverbindung behandelt. Die Zahl der Keime wird dabei während der experimentellen Wachstumsphase bestimmt. Während Tetracyclin alleine oder die Testverbindungen alleine keine Reduktion der Vermehrungsgeschwindigkeit herbeiführen, gelingt dies mit der Kombination beider Stoffe.

Ein anderes Maß für den Synergismus gegenüber resistenten E. Coli Bakterien ist in den minimalen Hemmkonzentrationen zu sehen:

Tabelle XX

(Minimale Hemmkonzentration in  $\mu\text{mol/ltr.}$ )

Prüfsubstanz	Tetracyclin	
—	—	128
Verapamil	512	90
G	90	64
(—)-Verapamil	128	90
A	90	32
Norverapamil	256	90
(+)-Norverapamil	256	90
B	128	90
G	90	32
Verapamil	256	64
E	64	64
D	90	90
F	256	90

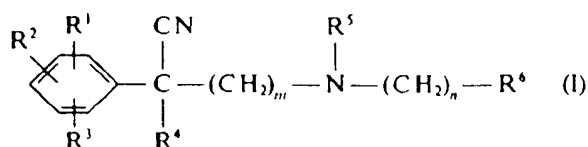
## Herstellungsbeispiele

Es werden Kapseln mit folgenden Wirkstoffen hergestellt:

- A. 300 mg Tetrazyklin-Hydrochlorid
- 200 mg (+)-Gallopamil (F)
- B. 250 mg Tetrazyklin-Hydrochlorid
- 100 mg G
- C. 100 mg Doxyzyklin
- 10 mg (+)-Devapamil

## Patentanspruch

Verwendung von racemischen und optisch aktiven substituierten Phenylacetonitrilen der Formel I



worin

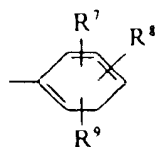
$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Halogenatome,  $\text{C}_1$ – $\text{C}_4$ -Alkylgruppen,  $\text{C}_1$ – $\text{C}_4$ -Alkoxygruppen, Trifluormethylgruppe oder zwei benachbarte Substituenten  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  oder  $\text{R}^3$  zusammen die Reste  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  bedeuten,

$\text{R}^4$  eine gesättigte oder ungesättigte Alkyl- oder Cycloalkylgruppe mit bis zu 15 C-Atomen oder eine Phenylgruppe darstellt,

$\text{R}^5$  ein Wasserstoff oder eine  $\text{C}_1$ – $\text{C}_4$ -Alkylgruppe ist,

$m$  und  $n$  jeweils die Zahlen 2, 3 oder 4 bedeuten und

$\text{R}^6$  einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit bis zu 13 C-Atomen, einen Cyclohexylrest oder die Gruppe



bedeutet, worin  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  und  $\text{R}^9$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Halogenatome,  $\text{C}_1$ – $\text{C}_4$ -Alkylgruppen,  $\text{C}_1$ – $\text{C}_4$ -Alkoxygruppen, Trifluormethylgruppen oder zwei benachbarte Substituenten  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  oder  $\text{R}^9$  zusammen die Reste  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  bedeuten, sowie von deren Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Brechung von Resistenzen gegen Antibiotika.

PTO 03-2857

CY=DE DATE=19900322 KIND=A1  
PN=3 830 697

SUBSTITUTED PHENYLACETONITRILE FOR USE AS RESISTANCE BREAKER  
[Substituierte Phenylacetonitrile zur Verwendung als  
Resistenzbrecher]

König, Horst

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE  
Washington, D.C. April 2003

Translated by: FLS, Inc.

PUBLICATION COUNTRY	(10):	DE
DOCUMENT NUMBER	(11):	3830697
DOCUMENT KIND	(12):	A1
	(13):	
PUBLICATION DATE	(43):	19900322
PUBLICATION DATE	(45):	
APPLICATION NUMBER	(21):	P 38 30 697.2
APPLICATION DATE	(22):	19880909
ADDITION TO	(61):	
INTERNATIONAL CLASSIFICATION	(51):	A 61 K 31/275 C 07 C 121/66
DOMESTIC CLASSIFICATION	(52):	
PRIORITY COUNTRY	(33):	
PRIORITY NUMBER	(31):	
PRIORITY DATE	(32):	
INVENTOR	(72):	König, Horst
APPLICANT	(71):	Knoll AG
TITLE	(54):	Substituted Phenylacetonitrile for Use as Resistance Breaker
FOREIGN TITLE	[54A]:	Substituierte Phenylacetonitrile zur Verwendung als Resistenzbrecher

The use of substituted phenylacetonitrile for breaking the resistance to antibiotics is described.

#### Description

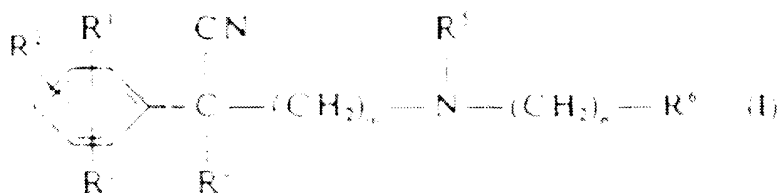
The present invention pertains to the use of substituted phenylacetonitrile for breaking resistance against antibiotics.

Resistance formation against chemotherapy, above all also multiple resistance, is shown again and again to be a great medical problem. Proven pharmaceuticals can thereby become completely useless, and there is often no satisfactory alternative available. The path to resistance formation is still widely unclear.

The observation that verapamil could break resistance in cancer cells (JP-US 83 624/1983) and plasmodia (Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 83, 7310 (1987), Science (235, 899 (1987))) lead rapidly to clinical uses in oncology. Hereby the known cardiovascular effect of verapamil was shown to be a side effect hindering the practical application. The high doses necessary require use under particular clinical proviso (intensive care unit) or prevent it entirely.

It has now been found that specific substituted phenylacetonitriles can be effectively used for breaking the resistance to antibiotics.

The object of the invention is the use of racemic and optically active substituted phenylacetonitriles of the formula I



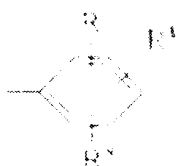
wherein  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  indicate hydrogen atoms, halogen atoms,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  alkyl groups,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  alkoxy groups, trifluoromethyl groups or two neighboring substituted  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  or  $\text{R}^3$  together indicate the residues

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  or  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,

$\text{R}^4$  represents a saturated or unsaturated alkyl or cycloalkyl group with up to 15 C-atoms or a phenyl group,

$\text{R}^5$  indicates a hydrogen or a  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  alkyl group,  $m$  and  $n$  indicate the numbers 2, 3, or 4, and

$\text{R}^6$  indicates a saturated or unsaturated alkyl residue with up to 15 C-atoms, a cyclohexyl residue or the group



wherein  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ , and  $\text{R}^9$  are the same or different and indicate hydrogen atoms, halogen atoms,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  alkyl groups,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  alkoxy groups, trifluoromethyl groups or two neighboring substituted  $\text{R}^7$  and  $\text{R}^8$  or  $\text{R}^9$  together indicate the residues



-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- or -CH=CH-CH=CH-, as well as the salts thereof with physiologically tolerated acids for the production of pharmaceuticals for breaking the resistance to antibiotics.

The compounds of the formula I are suitable for breaking the resistance to all types of antibiotics, such as  $\beta$ -lactam antibiotics -e.g. Penicillins and cephalosporins, tetracyclines, aminoglycosides, chloramphenicol, thiamphenicol, lincomycines and macrolidic antibiotics, polypeptide antibiotics, quinolones, nitroimidazole and virostatic agents. In particular tetracyclines are to be named such as tetracycline, chlortetracycline, demeclocycline, doxycycline, methacycline, minocycline, oxytetracycline and rolitetracycline.

The expression "antibiotics" as it is used here does not include anti-malarial agents.

Under the compounds of formula I, the following are preferred for the breaking of resistance to antibiotics:

Noremopamil (= 2-isopropyl-5-phenethylamino-3-phenylvaleronitrile) (A), (+)-Devapamil (+)-5-(N-methyl-N-3-methoxyphenylethyl)amino-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitrile (B), Emopamil (= 2-isopropyl-5-(methylphenethylamino-(2-phenyl-valeronitrile) (C) and its antipodes ((+): D, (-): E), (+)-Gallopamil (F) and 5-[N-methyl-N(1-cyclohexylethyl)amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitrile (G) and its (+) antipode.

The above named substances can as desired be present in the form of their salts with physiological acids or bases. As physiologically

compatible acids the following preferably come into consideration: hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, acetic acid, citric acid, malonic acid, salicylic acid, maleic acid, fumaric acid, succinic acid, ascorbic acid, malic acid, methane sulfonic acid, lactic acid, gluconic acid, glucuronic acid, amidosulfonic acid, benzoic acid, tartaric acid.

As physiologically compatible bases in particular ammonia, alkali metal hydroxides - in particular those of sodium, potassium, and lithium -, alkali earth metal hydroxides - particularly those of calcium and magnesium -, as well as organic bases such as lower alkylamines - e.g., methylamine or ethylamine -, cyclohexylamine, substituted lower alkylamines - e.g., diethanolamine, triethanolamine, tris-(hydroxymethyl)-aminomethane -, piperidine or morpholine.

The compounds of formula I can be administered together with or separate from the active agents. The simultaneous application is preferable. The products are as a rule given orally or parenterally (e.g., i.v., i.p.).

The proportion from compound I to active agent depends on the illness to be treated, the condition of the patient and the active agent being used. As a rule the proportion is approx. 1:11 to 10:1. Thereby the compounds I are as a rule used in amounts of 50 to 1000 mg per patient and day for oral administration and 5 to 100 mg for intravenous or 10 to 200 mg for intraperitoneal administration per

patient and day. The active agent is applied in the amount which is indicated also for sole use of this substance and which e.g. can be taken from the "Red list 1988" and the scientific prospectus mentioned therein.

The substances can be present in the form of tablets, capsules and sugar-coated tablets for oral application or as injection solution for parenteral (i.v., i.p., i.m.) application. Solutions can also be infused. The production of the application form occurs in known ways according to common methods.

The resistance breaking characteristics of the claimed compounds compared to bacterial pathogens can be shown as follows:

In a standardized nutrient medium a strain of E. Coli resistant to tetracycline is treated with tetracycline and with a combination of tetracycline and test compound. The count of organisms is then determined during the experimental growth phase. While tetracycline alone or the test compound alone brought about no reduction in the reproduction rate, it was successful with the combination of both materials.

Another measure for the synergy against resistant E. Coli bacterial can be seen in the minimum inhibition concentration:

Table XX

a) (Minimale Hemmkonzentration in  $\mu\text{mol/ltr.}$ )

b) Prüfsubstanz	c) Tetracyclin	
—	—	128
Verapamil	512	90
G	90	64
(-)-Verapamil	128	90
A	90	32
Norverapamil	256	90
(+)-Norverapamil	256	90
B	128	90
G	90	32
Verapamil	256	64
E	64	64
D	90	90
F	256	90

Key: a) minimum inhibition concentration in  $\mu\text{mol/liter}$ ; b) test substance; c) tetracycline.

## Production example

Capsules with the following active ingredients were produced:

A. 300 mg Tetracycline-hydrochloride

200 mg (+)-Gallopamil (F)

B. 250 mg Tetracycline-hydrochloride

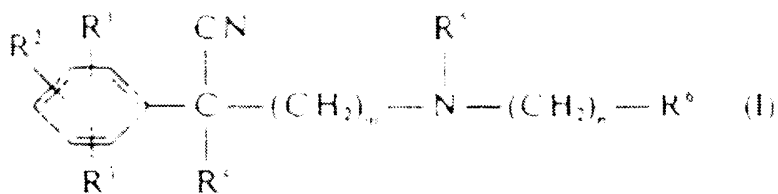
100 mg G

C. 100 mg Doxycycline

10 mg (+)-Devapamil

## Patent Claim

Use of racemic and optically active substituted phenylacetoneitriles of the formula I



wherein  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  are the same or different and indicate hydrogen atoms, halogen atoms,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  alkyl groups,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  alkoxy groups, trifluoromethyl groups or two neighboring substituted  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  or  $\text{R}^1$  together indicate the residues

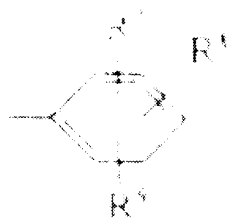
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  or  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,

$\text{R}^4$  represents a saturated or unsaturated alkyl or cycloalkyl group with up to 15 C-atoms or a phenyl group,

$\text{R}^5$  indicates a hydrogen or a  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  alkyl group,

$m$  and  $n$  indicate the numbers 2, 3, or 4, and

$\text{R}^6$  indicates a saturated or unsaturated alkyl residue with up to 13 C-atoms, a cyclohexyl residue or the group



wherein  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ , and  $\text{R}^9$  are the same or different and indicate hydrogen atoms, halogen atoms,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  alkyl groups,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  alkoxy groups,

trifluoromethyl groups or two neighboring substituted  $R'$  and  $R'$  or  $R'$  together indicate the residues

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  or  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ , as well as the salts thereof with physiologically tolerated acids for the production of pharmaceuticals for breaking the resistance to antibiotics.